

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

POUR LE

560

Doctorat de l'Université de Paris

(Mention Médecine)

PAR

STIEGLITZ Egon

Né le 30 Juillet 1912, à Cernauti (Roumanie)

**Contribution à l'étude
des accidents
dûs aux sulfamides
(Essai de classification pathogénique)**

Président : M. ABRAMI, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1939

THÈSE

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(Mention Médecine)

PAR

STIEGLITZ Egon

Né le 30 Juillet 1912, à Cernauti (Roumanie)

**Contribution à l'étude
des accidents
dûs aux sulfamides
(Essai de classification pathogénique)**

Président : M. ABRAMI, Professeur



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Le Doyen TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie.	LÉON BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie.	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale.	MONDOR.
Anatomie pathologique.	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux.	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	CHEVASSU.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAÎTRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-Sociale.	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LANTUÉJOUL.	Obstétrique.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	LEMAIRE.	Pathologie expérimentale.
BOULIN.	Pathologie médicale.	LEVEUF.	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD	Histologie.	M ^{lle} J. LÉVY.	Pharmacologie.
CATHALA.	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiâtrie.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DOGNON.	Physique.	MOREAU	Pathologie médicale.
FEY.	Urologie.	MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	MOUQUIN.	Pathologie médicale.
GALLIARD.	Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL.	Bactériologie.	PIÉDELIÈVRE.	Médecine légale.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.	PORTES.	Obstétrique.
GAYET.	Physiologie.	RENARD	Ophthalmologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	RICHET.	Physiologie.
GIROUD	Histologie.	SÉNÈQUE.	Pathologie chirurgicale.
HAGUENAU.	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
HALPHEN.	Oto - rhino-laryngologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN.	Anatomie pathologique.	WILMOTH.	Pathologie chirurgicale.
JOANNON.	Hygiène.		
LACOMME.	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE.	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL.	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . .		BROCC.	
BRULÉ.		CADENAT. . . .	
CHABROL. . . .		GATELLIER. . .	
DONZELOT. . . .		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VAL-			
LERY-RADOT.			
SÉZARY.			

MM.	
ECALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

*Faible témoignage de mon amour filial
et de ma gratitude.*

A MA SŒUR

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE
LE DOCTEUR ROSENHECK

A MON ONCLE S. DERMER

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour l'aide qu'il n'a jamais cessé de m'apporter.

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI

Professeur de Pathologie Médicale
Médecin de l'Hôpital Broussais
Commandeur de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

Hommages respectueux.

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous accueillit dans son service et
qui nous a inspiré ce travail et guidé de
ses conseils. Qu'il veuille bien trouver ici
le modeste témoignage de ma profonde
gratitude et de mon très respectueux atta-
chement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUTRAT
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

*En le remerciant de ses conseils et de
son aide bienveillante.*

INTRODUCTION

La chimiothérapie antibactérienne s'est enrichie, ces dernières années, d'une série de nouveaux produits, tous dérivés organiques du soufre, connus généralement en France sous le nom de sulfamides.

Au début de leur emploi en thérapeutique, les sulfamides ne connurent d'abord qu'un succès partiel. Ils étaient considérés d'abord comme adjuvant dans le traitement des streptococcies, et ce n'est que la découverte des dérivés nouveaux, plus actifs, et surtout la mise en lumière de la partie active de la formule, comme nous allons voir plus loin, qui ont permis de mettre en valeur leurs propriétés thérapeutiques et leur activité.

C'est ensuite aux Etats-Unis qu'ils ont connu une fortune véritable, liée aux commodités de prescription et à l'absence de toute législation, inexistante encore, et concernant leur vente. Le public était arrivé à utiliser des quantités impressionnantes de ces médicaments. Leurs prix de vente assez bas, leur innocuité apparente amenèrent un emploi de plus en plus courant, et c'est alors qu'on vit se multiplier la fréquence des accidents.

Ces accidents, cliniquement très analogues, de gravité et de fréquence inégales, ont été soigneusement étudiés jusqu'à présent, mais c'est surtout leur pathogénie qui soulève des discussions.

Nous remercions particulièrement notre maître, M. le Docteur Tzanck, de nous avoir donné le sujet de cette thèse au cours de laquelle nous n'avons fait qu'essayer d'exposer et d'utiliser ses idées pour démontrer l'importance primordiale du terrain dans ces accidents thérapeutiques.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE ET PHARMACODYNAMIE

Au mois de février 1935, Domagk, à la suite de ses collaborateurs, Klarer et Mietzsch, qui poursuivaient des recherches sur les colorants azoïques, démontra l'action curative d'un azoïque sulfamidé qu'ils avaient découvert, le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, dénommé « Prontosil » dans la streptococcie de la souris.

Le « Prontosil » fut ensuite introduit en France et fabriqué sous le nom de « Rubiazol ». Cette découverte n'a été qu'un point de départ car, dans la même année, quelques mois plus tard, dans le laboratoire de M. Fourneau, I. et Mme Tréfouël, F. Nitti et S. Bovet ont constaté que l'activité de ce colorant azoïque était indépendante du pouvoir tinctorial de ce corps mais était liée à la présence du noyau para-amino-phényl-sulfamide ou



dénommé 1162 F.

C'est ainsi qu'a pris naissance le premier corps, qui fut essayé par la suite dans la clinique humaine, et l'on a constaté son activité non seulement sur le streptocoque mais aussi sur le méningocoque, gonocoque, pneumoco-

que, colibacille, bacille d'Eberth et beaucoup d'autres sur lesquelles les azoïques sont sans action.

Au cours de 1936, indépendamment les uns des autres, Buttle et ses collaborateurs en Angleterre, Fourneau, Tréfouël, Nitti et Bovet en France, démontrent que d'autres dérivés soufrés, non sulfamidés. étaient également actifs dans les mêmes infections, en particulier le di (para-acétyl-aminophényl) sulfone ou $\text{CH}_3\text{CONH} \langle \rangle \text{SO}^2 \langle \rangle \text{NHCOCCH}_3$ dénommé 1399 F.

Levaditi et Vaismann, en collaboration avec Girard, ont pu éprouver l'action thérapeutique de 140 dérivés benzéniques sulfurés, à fonction sulfamide, sulfone et sulfoxyde.

Ainsi sont nés entre autres les corps C 110, C 62, C 113 de Girard.

Dans le domaine clinique, Palazzoli et Bovet ont obtenu, avec le 1399 F, les mêmes résultats qu'avec le 1162 F.

Un des derniers corps parus et qui a été introduit en thérapeutique, est le 693. Ce corps diffère des autres par le remplacement d'un hydrogène dans la sulfamide par la base pyridine $\text{C}^5\text{H}^5\text{N}$, on obtient ainsi



Il est à prévoir que d'autres corps viendront s'ajouter au nombre des précédents, la possibilité des combinaisons étant immense. Nous nous sommes bornés à faire ici une énumération assez sommaire des divers dérivés organiques du soufre, les plus employés actuellement en clinique.

La dénomination adoptée actuellement en France, pour l'ensemble des produits, est celle de sulfamides, ou dérivés organo-soufrés, la seconde étant plus exacte, car nous avons vu que le noyau sulfamidé était remplacé,

dans certains, par une autre fonction comme par exemple dans le 1399 F par la fonction sulfone.

La liste de tous ces corps s'étant considérablement allongée depuis 1935, des noms comme 1162 F, 1399 F, C 110, 693, etc. doivent être employés, constamment, dans les travaux médicaux pour éviter toute confusion.

D'autre part, la multiplicité des noms pour un même produit, ou des noms différents pour des produits très voisins, rendrait toute précision impossible avec les noms déposés. Le 1162 F, par exemple, est connu sous une cinquantaine de noms dans les différents pays, dont, en France, le « Septoplix », le « Néo-Coccyll », la « Lyso-coccine ».

Posologie. — Malgré les nombreux travaux dans le monde entier, la posologie des sulfamides ainsi que leurs modalités d'administration, reste encore un problème difficile à résoudre. Une des principales causes de ce problème réside dans le grand nombre des affections qui sont justiciables du traitement par les sulfamides. Les règles qui président cette thérapie demeurent donc bien variables d'un cas à l'autre.

Pour établir la dose, il faut tenir compte de nombreux facteurs : âge et poids du malade, tares antérieures, malade couché ou ambulant, et avant tout de la gravité du cas.

Action. — Dans tous les cas, il est démontré qu'il y a action à partir du groupe sulfamide. Mais le problème de la partie vraiment active, ainsi que des modifications qu'elle peut subir dans l'intimité des humeurs, des tissus, des cellules, n'est pas encore résolu.

Répartition du sulfamide dans l'organisme.

Elimination. — Dosage.

Le sulfamide est réparti presque uniformément dans tous les tissus, excepté les os et les graisses qui en contiennent une partie plus faible. La concentration sanguine atteint son maximum dans les trois à quatre heures qui suivent l'absorption par la voie buccale.

Cette concentration diminue ensuite progressivement jusqu'à la 24^e heure. La courbe de la teneur en sulfamide du liquide céphalo-rachidien est parallèle à la courbe dans le sang, la quantité étant environ les trois quarts de celle retrouvée dans le sang.

A part de petites quantités excrétées par la salive et la sueur, le sulfamide est principalement éliminé par les urines, en partie sous forme de dérivé aminé, en partie à l'état de dérivé acétylé, réaction réalisée par l'organisme.

C'est à Marshall, en Amérique, que l'on doit la méthode de dosage la plus communément employée. Elle repose sur la diazotation de l'amine du paraaminophénylsulfamide suivie de la condensation en milieu acide avec la diméthyl- α -naphtylamine; on obtient ainsi une solution colorée intense dont on compare l'intensité avec des solutions d'un titre connu.

CHAPITRE II

DONNEES EXPERIMENTALES

Parmi les nombreux produits organo-soufrés préparés récemment, ce sont surtout la sulfamido-chrysoïdine ou Prontosil (Rubiazol, en France) et le 1162 F qui ont fait l'objet d'études expérimentales ayant pour but la recherche de leur toxicité.

Halpern et Mayer ont essayé, parmi d'autres, ces deux produits chez divers animaux de laboratoire, et nous allons donner un aperçu de leurs travaux et des résultats obtenus.

Chez la souris : La sulfamido-chrysoïdine ou Prontosil entraîne une mortalité de 70 % des cas à la dose de 1 mgr. par gramme. Le 1162 tue 75 % des animaux à la dose de 7 mgr. par gramme.

Chez le cobaye : La sulfamido-chrysoïdine est mortelle à 1 gr. par kgr. Le 1162 F à 2 gr. par kgr. Doses énormes pour ces animaux.

Chez le lapin : La sulfamido-chrysoïdine, 2-3 gr. par kgr., le 1162 F 2 gr. par kgr.

Chez le chien, on tue un animal de 10 kgr. avec une

seule dose de 2 gr. et demi de sulfamido-chrysoïdine. Le 1162 F produit des troubles très graves à la dose de 1 gr. par kgr.

Le syndrome d'intoxication est identique chez tous les animaux, et se présente entre un quart d'heure et deux heures après l'ingestion (suivant l'animal). Il s'agit des troubles nerveux qui débute par une ataxie locomotrice, des mouvements athétosiques, que suit un état de raideur accompagné de convulsions. Puis survient un état de torpeur, suivi du coma qui précède la mort. A l'autopsie, on trouve des lésions comparables à celles qu'on observe avec les arsénobenzols, c'est-à-dire une congestion considérable de tous les viscères.

Macroscopiquement, le foie, la rate, le rein sont considérablement congestionnés, et l'on voit à l'examen microscopique que tous ces organes ont leurs capillaires extrêmement dilatés et gorgés de sang.

Par contre, l'expérimentation sur l'animal ne semble pas révéler une influence nocive sur la lignée spermatique.

Pautrier, Woringer, Boy et Laugier arrivent à la conclusion suivante : « Après l'administration de fortes doses de produit, nous avons pu signaler que l'examen histologique des testicules et des vésicules séminales ne montre absolument aucune lésion, ni aucune différence entre les témoins et les animaux traités. »

Cordonnier n'a pas trouvé des lésions testiculaires, de même Palazzoli et Levaditi.

Les conclusions qui s'imposent sont les suivantes :

1° La toxicité est faible chez l'animal. Les animaux supportent des doses énormes, étant donné qu'ils ont été

soumis à une véritable « alimentation » par les produits chimiques.

2° Prédominance des lésions nerveuses et congestives.

3° Les produits azoïques tinctoriaux, comme la sulfamido-chrysoïdine, sont deux fois plus toxiques que les non azoïques, c'est-à-dire le 1162 F.

CHAPITRE III

ETUDE DES ACCIDENTS

C'est actuellement un fait indéniable que certains composés organo-soufrés possèdent une action thérapeutique d'une valeur considérable.

Malheureusement, l'emploi courant de ces produits, surtout en Amérique, où la production est de plus de 20 tonnes par mois pour l'ensemble des usines, a démontré la possibilité d'effets nocifs, allant des troubles légers jusqu'aux accidents d'une gravité extrême et qui se sont terminés quelquefois par une issue fatale.

Nous allons d'abord, à l'aide des faits et des observations, décrire les accidents connus jusqu'à présent, sans aucune distinction pathogénique.

Ce n'est qu'à la fin de ce chapitre que nous essayerons de faire leur classification pathogénique.

a) *Accidents locaux.*

Il n'existe pas, à notre connaissance, des accidents locaux dus à des injections des produits sulfamidés, du moins n'ont-ils jamais été mentionnés. D'ailleurs, l'introduction des sulfamides dans l'organisme se fait habituellement par voie buccale.

Ce sont surtout les accidents généraux susceptibles d'être provoqués par ces médicaments qui sont pratiquement les seuls existants et aussi leur description seule est à considérer.

b) *Accidents généraux.*

Pendant les premiers mois de 1937, on n'a pratiquement publié aucun accident sérieux dû aux sulfamides. Ce n'est que dans les deux dernières années que l'étude de ces accidents a pris des proportions plus grandes, leur nombre devenant plus fréquent avec l'emploi courant de ces médicaments en thérapeutique.

Nous allons commencer l'étude par un des symptômes les plus fréquemment observés en clinique : la cyanose :

1) *La cyanose* est incontestablement la manifestation la plus fréquente, elle est presque constante au cours d'un traitement quelque peu prolongé par les sulfamides.

Elle apparaît surtout lorsque les doses des médicaments sont importantes. Fernet, Durel, Pelleret et Dubost l'ont observé généralement avec des doses supérieures à 4 grammes, exceptionnellement avec des doses inférieures à 2 grammes.

La cyanose commence habituellement par une pâleur de la peau, c'est ensuite un état caractérisé par une coloration bleue ou violacée spécialement marquée au niveau des lèvres, du gland, des muqueuses et des téguments.

Il nous faut distinguer, pour ce symptôme, deux groupes :

1° Un premier groupe où l'apparition du symptôme est dû à la présence des pigments sanguins altérés, c'est-à-dire à la présence de sulfhémoglobine et de méthémoglobine, comme l'ont montré récemment MM. Fernet, Durel,

Dubost et Pellerat. Ce premier groupe serait d'ailleurs le plus fréquent.

2° Un deuxième groupe sans qu'on puisse déceler la ou les causes.

1) Dans le premier groupe, la présence dans le sang des pigments altérés produit une cyanose plus intense surtout marquée aux lèvres et aux ongles. Bien que, habituellement transitoire, elle a pu parfois (Patou et Eaton) durer plusieurs semaines après la suspension du traitement.

Fernet, Durel, Pellerat et Dubost pensent à ce sujet que : « La parenté des formules entre les sulfamides et l'aniline a tout de suite fait penser que la cyanose était due à la méthémoglobinémie ou à la sulfhémoglobinémie. Mais qu'il s'agisse de l'une ou de l'autre, le mécanisme est le même, la sulfhémoglobinémie n'étant qu'une transformation de la méthémoglobinémie sous l'influence de l'hydrogène sulfuré, qui prend naissance au niveau du tractus digestif. »

Les mêmes auteurs arrivent ensuite à la conclusion suivante : : La fréquence de ces manifestations dépend :

1° Du produit utilisé :

- a) Fréquente avec les sulfones (1399 F) ;
- b) Rare avec les sulfamides (1162 F) ;
- c) Exceptionnelle avec les sulfamido-pyridines (693).

2° De la posologie fréquente avec les doses dépassant 4 gr.

Voici maintenant une observation rapportée par Davidowicz, consécutive à l'ingestion de 24 comprimés de 1162 F pris en cinq jours.

Observation. — Il s'agissait d'un malade âgé de 60 ans, qui avait eu, quelques années auparavant, une cho-

lécystite, et qui fut repris d'accès douloureux abdominaux avec hyperthermie. On pensa qu'il s'agissait d'une reprise d'accidents infectieux vésiculaires.

On donna, le premier jour, 3 comprimés de 0,30 ctgr. ensuite 6 comprimés, pendant les jours suivants.

Après trois jours, la température tomba à 37°, l'état du malade s'améliora considérablement, la vésicule avait diminuée de volume, le ventre n'était presque plus douloureux, on poursuivit néanmoins le traitement pendant deux jours, dans un but de consolidation.

Quarante huit heures après, une cyanose généralisée survient. On constata une anémie importante avec anisocytose et anisochromie, une leucopénie et une diminution de la résistance globulaire. En même temps, le malade présentait une faiblesse extrême et des sueurs abondantes. L'examen spectroscopique montrait la présence d'une grande quantité de méthémoglobine dans le sang.

L'auteur conclut qu'il faut être d'une extrême prudence dans l'emploi des sulfamides dans le cas des lésions hépatiques.

2) Dans le *deuxième groupe*, Palazzoli insiste sur la cyanose des lèvres et surtout du gland qui peut survenir avec des doses thérapeutiques même faibles.

Long et Bliss ont noté à plusieurs reprises, une cyanose d'intensité variable surtout nette aux lèvres et dans les régions sous-onguénales pouvant disparaître en quelques jours, malgré un traitement intensif et prolongé.

Colebrock et Purdie, dans une statistique ont trouvé les chiffres suivants :

CYANOSE	NOMBRE DE CAS	SHG	MHG	SHG+ MHG	ni l'une O ni l'autre
Légère	32	6	12	5	6
Modérée	17	4	8	1	2
Grave	9	3	4	2	0

Comme nous pouvons constater, dans 8 cas sur 58 aucune trace de SHG ou MHG n'a pu être décelée à l'examen spectroscopique.

En général, cet accident est plus impressionnant que grave. Il cède la plupart du temps à une réduction des doses, mais il doit tenir en éveil l'attention et engager à surveiller de près le malade. Il faut éviter la présence dans le sang des sulfures alcalines, c'est-à-dire empêcher l'ingestion des laxatifs alcalins (sulfate de soude et magnésie). Archer et Discombe proposent comme traitement préventif un régime pauvre en féculents, en œufs, producteurs de H^2S , et des laxatifs huileux.

c) *Accidents cutanés.*

Les éruptions cutanées dues aux sulfamides sont de moindre fréquence que la cyanose. P. Durel les a observées chez environ 6-7 % de ses malades, et ce pourcentage se retrouve à peu près chez tous les auteurs.

Leur polymorphisme est extrême. Elles peuvent aller de l'urticaire généralisé aux erythrodermies, en passant par les exanthèmes de divers types.

Cependant, le type le plus fréquemment observé, est le type *erythémateux*, généralement en nappe, scarlatini-forme, morbilliforme ou papuleux.

Deux caractères principaux se retrouvent avec une certaine constance. Ces éruptions sont très souvent prurigineuses, et leur évolution se fait généralement vers la régression sans séquelles. Toutefois, dans certains cas, très rares, il est vrai, les sulfamides peuvent donner lieu à des véritables erythrodermies non dénuées d'une certaine gravité.

Il nous a semblé le plus logique de considérer avec le

moment de leur apparition, qui semble être assez constant pour chaque type clinique :

- 1° Des éruptions précoces;
- 2° Des éruptions du dixième jour;
- 3° Des éruptions tardives.

1° Parmi les *éruptions précoces*, c'est surtout l'urticaire qui apparaît dès la prise d'emblée du médicament; il a été signalé d'une façon peu fréquente. Les éléments de l'éruption prédominent sur le visage, l'abdomen, au niveau des plis articulaires et coexistent généralement avec d'autres signes, œdème des paupières, du scrotum, asthénie, etc.

La rare fréquence et l'évolution bénigne font de l'urticaire un signe de peu de gravité, qui ne doit cependant pas être méconnu.

2° Les éruptions du dixième jour.

Ce sont les manifestations cutanées les plus fréquentes. Elles sont généralement du type érythémateux, rubéoliformes, morbilliformes ou scarlatiniformes dont la fréquence est plus marquée du 7^e au 11^e jours qui suivent le début du traitement.

Voici l'observation prise dans le service de M. le Docteur Tzanck :

Malade âgé de 26 ans, entre dans le service le 13 mai 1939. Le malade a été soigné d'abord à Lariboisière pour blennorrhagie. L'écoulement date du 25 avril, mais ce n'est que le 6 mai qu'il vient consulter à Lariboisière où le traitement suivant est prescrit :

1° Lavages au permanganate.

2° 693 (Dagénan) : premier jour, 2 comprimés, puis 3 comprimés pendant trois jours et 2 comprimés pendant quatre jours. En raison de la céphalée survenue dès le deuxième jour du traitement, le malade prend 3 comprimés d'aspirine.

Sept jours après, le malade s'aperçoit qu'une éruption est apparue et il est hospitalisé.

L'éruption débute au ventre et se généralise en vingt-quatre

heures. Les éléments sont à prédominance tronculaire, moins marqués, sur les extrémités (bras et cuisses), peu marqués au niveau des avant-bras.

Ce sont des taches rouges erythémateuses non saillantes formant des placards sur le tronc, taches mal isolées sur les bras et sur les cuisses, petits points purpuriques par endroit de contours irréguliers. A noter quelques ganglions dans chaque aine. Gorge et langue normales. Pas d'autres signes. Evolution rapide et bénigne. Le malade sort guéri en cinq jours.

Quatre cas ont été rapportés par *Minville et Archimard* après administration de 5 gr. de sulfamide par jour pendant 8 jours consécutifs.

La médication donnait alors naissance à l'apparition de prurit intense, suivi d'éruptions vésiculeuses siégeant uniquement sur les régions découvertes de la peau.

Gaté a publié 3 cas d'erythème rubéoliforme généralisé chez deux hommes et une femme au cours du traitement. La réaction qu'il a pu observer survient brusquement, elle dure environ 24 heures et est accompagnée d'une température à 40°, puis dans 48 heures tout rentre dans l'ordre.

F.-F. Schweutker et *S.-S. Gelman* ont observé des éruptions morbilliformes caractérisées par des lésions maculos-papuleuses d'un brun rouge, légèrement surélevées et incolores. Leur apparition est brutale, le tableau se complète en quelques heures, avec de la fièvre et un malaise général. Tout rentre dans l'ordre, en quelques jours au plus, mais plus lentement si le malade continue le traitement

Hageman et *Blacke* dans leurs observations examinent 9 cas dont la symptomatologie fut la suivante : erythème simple ou papuleux ou polymorphe dont les éléments se répartissent sur la face, le tronc, les extrémités. Le tout accompagné de malaises, de nausées, de démangeaisons, tintements d'oreilles et température pouvant atteindre parfois 41°.

3) *Le troisième groupe* est très rare. Il est constitué par des véritables erythrodermies, formant un tableau clinique grave. Les symptômes apparaissent tardivement, même après le traitement.

Myers, Herde et Balcersky ont observé un cas de dermite exfoliatrice consécutive à la médication sulfamidique.

Goodmann et Lévy ont observé deux cas graves avec gros œdème des bras et du cou. Les éléments étaient maculo-papuleux dont certains lichénifiés, et enfin de la fièvre et de l'albuminurie.

Au point de vue évolutif tous les auteurs ont observé la bénignité des éruptions des deux premiers groupes. Dans la plupart des cas tous les symptômes disparaissent vers le 2^e ou 3^e jour.

Ceux du troisième groupe évoluent d'une manière plus sérieuse. Ils comportent une symptomatologie plus grave, leur durée est supérieure à celles des éruptions du 10^e jour, mais ils ont été trop rarement signalés, et les observations sont assez incomplètes pour qu'on puisse les étudier davantage.

d) *Accidents sanguins.*

Les troubles sanguins qu'on peut observer au cours ou après la thérapeutique sulfamidée peuvent porter soit sur les éléments figurés soit sur le substratum (troubles de la coagulation).

1) *Troubles de la crase sanguine.*

Pellerat dans sa thèse de Paris (1938) a observé sept fois des troubles de la crase sanguine. Il s'agit de manifestations hémorragiques qui se traduisent par des métrorragies, par l'apparition des lésions purpuriques plus ou

moins marquées avec prolongation du temps de saignement et signe du lacet positif.

Observation Pellerat. — Dans un cas il s'agit d'une femme qui avait pris 3 gr. de 1162 F par jour, pendant 14 jours. Le onzième jour du traitement elle présente une métrorragie qui s'est prolongée pendant 10 jours. Elle avait, d'autre part, sur le dos et la poitrine appliqué un cataplasme de moutarde et on constatait l'existence dans ces endroits d'un erythème purpurique ponctué, avec nombreuses pétechies sur le dos, quelques éléments sur la poitrine.

Le temps de saignement est de 7' 30'', trois jours après cessation du traitement, temps de saignement à 5' 30'', huit jours après 3' 30''.

Le même auteur a observé chez d'autres malades des métrorragies avec un temps de saignement entre 5 et 8 minutes.

On signale d'autre part des purpuras du « 9^e jour », avec cortège fébrile ou associé à un erythème morbilliforme, qui ont regressé en 2 ou 3 jours (Milian).

Tous ces troubles sont très rares.

2) *Troubles portant sur les éléments figurés du sang.*

Ils sont de deux ordres suivant leur gravité.

a) des accidents bénins, frustes.

b) des accidents graves.

a) Les accidents bénins, frustes :

Voici le résultat des recherches pratiquées par Mlle Rattner et rapportées par Pellerat dans sa thèse. Les recherches portent sur 27 malades traités par le 3162 F :

8 hyperleucocytoses (entre 10.000 et 20.000) ;

2 leucopénies (4.000 leucocytes avec 51 % et 61 % polyneutro ;

5 anémies (chiffres inférieurs à 4.000.000 et supérieurs à 3.000.000).

Conclusions de l'auteur :

La hyperleucocytose est un phénomène fréquent.

L'anémie légère se rencontre assez fréquemment.

Les leucopénies sont rares. On rencontre quelquefois une légère eosinophilie. Le taux de l'hémoglobine n'est que exceptionnellement modifié. (Nicolaïdis, Thèse de Paris, 1938.)

A côté de ces troubles qui passent cliniquement imperçus et se réparent très rapidement après suspension du traitement, il existe des accidents graves, le plus souvent mortels, qui, du fait de leur gravité, constituent un groupe important.

b) Accidents graves :

Ce sont les agranulocytoses. Plusieurs cas de morts ont été rapportés en France et à l'étranger. Ce sont des cas extrêmement rares, mais leur existence est indiscutable.

Voici quelques cas publiés en France qui nous paraissent le plus typiques :

OBSERVATION DE MM. TZAUCK, ARNOUS ET PAILLAS

Agranulocytose chez un malade de 52 ans. Le malade rentre à l'hôpital le 22 février 1939 avec un foyer de congestion pulmonaire grippale. Un traitement par le 693 (Dagénan) est institué ; le malade prend pendant six jours en total 14 grammes de ce médicament. L'état du malade s'étant amélioré on arrête le traitement. A ce moment l'examen pratiqué montre une formule sanguine à peu près normale, avec seulement une légère monocytose. Le 7 mars, le malade fait une nouvelle poussée thermique. Administration de 2 grammes de 693 pendant trois jours. La fièvre tombe et l'état reste bon jusqu'au 16 mars, à ce moment nouvelle poussée thermique avec état général mauvais.

Le 21, 22, 23 mars, le température monte en flèche.

L'examen de la formule sanguine montre :

Polynéutrophiles	1		Poly-neutro	0
Moyens-mono	8	Le lendemain	Poly-eosino	0
Lymphocytes	51	nouvelle formule	Lympho	50
Monocytes	2		Mono	5
			Moyens-mono	15

Le malade succombe le jour même.

Dans ces antécédents : 1) Le malade était un asthmatique de vieille date; 2) Il a été hospitalisé pour une éruption de iodides; 3) Il a présenté de l'œdème de Quinke après absorption de iodure de caféine; 4) Le traitement institué par les nucleotides de pentose n'a pas été supporté par le malade; 5) Les troubles sanguins semblent ne pas être autre chose qu'une intolérance aux sulfamides (Tzanck).

Cas de M. le professeur Abrami, rapporté par J. Janet :

Observation. — Deux frères, 20 et 25 ans, ayant contracté la blennorragie le même jour à la même source, s'adressent à leur médecin qui leur conseille de prendre 2 grammes d'un sulfamide par jour. Ils en étaient au troisième jour de leur écoulement, ils continuent ce traitement sans surveillance pendant deux semaines.

A ce moment surviennent brutalement chez les deux frères des accidents graves. Chez l'un et l'autre apparition d'un purpura hémorragique, qui se généralise rapidement à tout le corps. En même temps, faiblesse croissante et pâleur avec bouffissure de la face. Epistaxis, état scorbutique des gencives. Examen du sang.

Anémie : 1.000.000 chez l'un, 800.000 chez l'autre. Leucopémie avec Neutropénie extrême thrombopénie, moins de 50 hémato blastes. Temps de saignement indéfini. Coagulation peu troublée, type plasmatique, caillots irrtractiles. Malgré transfusions, injections de vitamine C et nucleinate de soude, ils meurent en six et neuf jours.

En Angleterre, plusieurs cas ont été publiés.

En Amérique, le cas de Berg et Holtzmann. Homme de 22 ans. Blennorragie. Il meurt après 38 grammes de sulfamide.

Ces accidents graves suffisent à commander chez les malades traités par les sulfamides, une numération, grossière même, au cours du traitement vers le dixième jour, ainsi qu'une surveillance attentive du médecin, pour pouvoir les éviter.

e) *Accidents nerveux.*

On peut distinguer deux grands groupes d'accidents nerveux.

a) *Un premier groupe* que nous citons plus tard parmi les accidents généraux est constitué par des troubles nerveux légers, vertiges, ashténie, céphalée, ce sont des phénomènes très fréquents, sans gravité, mais assez importants pour inquiéter le malade.

b) *Un deuxième groupe* constitué par des accidents beaucoup plus graves que nous allons énumérer. Ce sont d'ailleurs des complications très rares qu'il faut que nous rapportions à cause de leur importance.

c) *Les polynévrites* dont plusieurs cas ont été publiés par les auteurs allemands, provoqués surtout par le DB90 (Uliron).

Schachter les décrit comme suit :

La polynévrite sulfamidique atteint les membres inférieurs et est caractérisée par une diminution ou l'abolition des réflexes achilléens avec conservation des rotuliens.

Sauf des rares exceptions, on n'observe ni troubles de sensibilité ni amyotrophie. Elle apparaît environ trois semaines après cessation du traitement sulfamidique. On la constate après l'absorption des doses dépassant 25 grammes. Le pronostic est favorable, mais la guérison demande des longs mois.

B) Des complications d'une très grande gravité sont les *Accidents convulsifs* généralisés. Ce sont des véritables accès éclamptiques dont le type se rapproche beaucoup des accidents d'apoplexie séreuse qu'on observe avec les arsénicaux (Milian).

Voici deux cas rapportés par G. Doukan (Concours médical, 19 juin 1938).

Dans le premier cas, chez un malade prenant 4 grammes par jour de 1162 F, survient au sixième jour, brutalement, une très violente douleur cervicale avec céphalée intense, crampes très douloureuses des membres, puis perte de connaissance qui dure 24 heures. A son réveil, le malade est couché en chien de fusil, trempé de sueur, avec photophobie intense, léger Kernig, pupilles en myosis, réflexes normaux, pouls petit à 130, température 37°5. Il existe en outre des violentes douleurs abdominales avec sensation d'angoisse et peur de mourir. Ponction lombaire montre un L.C.R. absolument normal. Constipation absolue. Absence d'urine.

Le soir, la tachycardie s'apaise, une miction très abondante se produit.

Pendant 2 jours crampes, céphalée et sueurs, puis guérison après huit jours de lit.

La deuxième observation concerne un homme de 55 ans qui prend 2 grammes par 24 heures de sulfamide pour une rechute de blennorrhagie. Après 6 comprimés, soit après un jour et demi, douleurs gastriques en coup de poignard ; une heure après, douleurs musculaires atroces dans les membres, puis le malade dit qu'il ne voit plus et une heure après perd connaissance. Vu dans le coma il est couché en decubitus latéral et en chien de fusil ; la respiration est stertoreuse, un peu de mousse aux lèvres, pouls petit, rapide, sans température ni signe de paralysie.

Après une saignée de 400 grammes le malade reprend connaissance et deux jours après se lève.

De semblables accidents sont, si on peut dire, très caractéristiques, il est incontestable que ces cas ressemblent

à la fois à l'apoplexie séreuse de l'arsenic et à la crise nitritoïde avec même œdème pulmonaire de la médication arsénicale (Milian).

L'adrenaline, la posthypophyse, la morphine constituent les véritables médicaments de ces accidents.

Bucy a pu citer un cas de névrite optique chez une jeune fille au cours du traitement sulfamidique qui a guéri en quelques jours.

En général ces accidents sont rarissimes, mais leur intérêt n'en reste pas moins entier, du fait de leur gravité.

f) *Les manifestations viscérales.*

a) *Troubles hépatiques.* — Ils sont peu fréquents et les observations complètes très rares.

Palazzoli et Bovet ont pu observer à plusieurs reprises des subictères à la dose de 3 gr. par jour. A 2 gr. par jour, les mêmes auteurs ont observé la présence des pigments biliaires dans les urines avec une légère coloration des conjonctives.

Ces phénomènes disparaissaient dès que le traitement était suspendu.

On a signalé assez fréquemment des cas d'ictère au cours du traitement par les sulfamides.

P. J. Michel, Pellerat et Lugaud ont publié l'observation d'une fillette traitée pour vulvo-vaginite avec le 693, qui a présenté un ictère au cours du traitement.

L'enfant, âgé de 8 ans, était au huitième jour du traitement qui avait été interrompu transitoirement à cause des vomissements, lorsque l'ictère fit son apparition (la dose totale était de 6 gr. 50 à ce moment). Cet ictère coexistait avec une anémie marqué à 3.234.000 globules rouges et une leucocytose à 9.000 globules blancs. La for-

mule leucocytaire montra une leucopénie à 34,5 % et une eosinophilie à 4,5 %; on notait, en outre, un certain degré de réaction myelocyttaire. Une thérapeutique par les extraits hépatiques amena une guérison rapide.

En général les accidents hépatiques sont peu connus, l'avenir nous montrera peut-être une symptomatologie hépatique plus distincte.

b) *Troubles gastro-intestinaux.* — Ce sont en général des vomissements, des coliques, des diarrhées. Tantôt la symptomatologie digestive est une manifestation isolée, tantôt elle accompagne ou précède une manifestation plus marquée comme par exemple un erythème.

Tous ces troubles sont très fréquents mais ne présentent aucune gravité et cessent dès qu'on diminue la dose, ou on arrête complètement le traitement.

c) *Troubles rénaux.* — On peut constater de l'albuminurie, de la cylindrurie. La constante d'Ambard est souvent élevée (de 0,070 à 0,098) dans un des cas après absorption de 12 gr. de sulfamide).

L'albuminurie du début est fugace. *Pautrier et Laugier* ont observé un cas d'albuminurie légère (indosable à l'Esbach) qui ne réapparut pas malgré la reprise de la thérapeutique par le même produit.

d) *Spermatogénèse.* — On peut dire actuellement que la spermatogénèse proprement dite paraît nullement atteinte par les sulfamides.

Barbellion et Torrès ont pu constater après examen que en cas de diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes, celle-ci n'est que passagère. (*Girard, Gaté, Cochet-Balmey* n'ont signalé aucune modification.) Cette question paraît à l'heure actuelle définitivement tranchée (*Pautrier et Laugier*).

6) *Accidents généraux divers.*

Ils sont nombreux et multiformes. Surtout marqués dans les premiers jours du traitement ils s'atténuent par la suite. Les plus importants sont :

a) *L'asthénie* soudaine que n'explique aucune autre cause ; elle est très fréquente.

b) *Long et Bliss* ont décrit une sensation particulière chez certains malades que ceux-ci comparent à un léger état *d'ébriété* surtout marquée chez les sujets non alités.

c) *Des vertiges* ou de la somnolence pouvant aller jusqu'à la prostration.

d) On peut encore observer un *amaigrissement* soudain sans cause apparente.

e) *Une céphalée* frontale très fréquente.

f) Enfin on peut observer de *la fièvre*, de *l'hypotension*, du *prurit*, une *dyspnée*, des *éternuments*, du *larmolement*, le *gonflement* des *paupières*, des *lèvres* et du *scro-tum*.

Tous ces accidents surviennent lors des deux premiers jours du traitement, chez les malades se livrant à un travail pénible et n'observant pas toujours les indications relatives à l'espacement des prises.

La simple réduction des doses, sinon le repos, suffisent dans la majorité des cas à faire disparaître ces incidents.

CHAPITRE IV

INTOXICATION. — INTOLERANCE BIOTROPISME

Avant de commencer l'étude pathogénique des accidents par les sulfamides nous nous proposons de passer en revue la doctrine générale des réactions individuelles formulée par notre maître le Dr Tzanck. Nous ferons seulement un court exposé de ces faits, pour nous permettre de développer notre essai de classification dont cette doctrine est la base essentielle.

A la conception classique de l'intoxication qui expliquait trop facilement les accidents déterminés par l'introduction dans l'organisme d'une substance étrangère, qu'elle soit réellement toxique ou complètement anodine, s'opposent des faits qui relèvent d'un processus différent.

Ces faits interprétés d'une façon différente par les divers auteurs (anaphylaxie, allergie, idiosyncrasie, sur-sensibilité, etc.) ont à l'origine un facteur primordial : le rôle du terrain et de la sensibilité individuelle en dehors de toute toxicité du produit.

Ainsi a-t-on été amené à opposer à l'intoxication (phénomène stéréotype, toujours le même pour la même substance, reproduisible expérimentalement et portant

l'empreinte de la cause), ou le rôle du terrain est négligeable, *l'intolérance* (phénomène individuel, imprévisible, variable d'un sujet à l'autre, indépendant, et portant l'empreinte du sujet) où le rôle du terrain est d'une importance primordiale.

L'intolérance englobe ainsi un vaste cadre dont l'anaphylaxie, l'allergie, l'idiosyncrasie ne sont que des modalités. Elle constitue avec l'intoxication, l'infection et la dystrophie, une des bases qui peuvent être reconnues à l'origine de tous les états pathologiques.

Il est pourtant des cas où les accidents ne sont dus ni à l'intolérance ni à l'intoxication. Ce sont alors des accidents dus à l'exaltation du germe infectieux hébergé par l'organisme. Ces accidents ont été particulièrement étudiés par M. Milian.

CHAPITRE V

DISCUSSION PATHOGENIQUE

Les accidents par les sulfamides sont nombreux et variés — ils ont fait jusqu'à présent l'objet d'études nombreuses.

Un fait cependant, à notre sens, domine le débat. C'est leur ressemblance remarquable avec les autres manifestations de la chimiothérapie (bismuth, or, novarsénobenzol).

Nous avons parcouru les classements que divers auteurs (1) ont établi. Aucun d'eux ne nous a paru acceptable, n'offrant aucune ligne directive qui puisse permettre une orientation dans leur pathogénie.

Il nous a semblé que la notion d'intolérance établie par M. Tzanck en ce qui concerne l'arsénothérapie en général, et étendue par lui à tant d'autres branches de la thérapeutique, était de nature à éclaircir bien des problèmes.

Nous ne ferons en cela qu'imiter Dumarest, Mollard et Pavie, qui ont délibérément appliqué à l'aurothérapie les conclusions de Tzanck en matière d'arsénothérapie.

(1) PAUTRIER et LAUGIER : Chimiothérapie de la blennorrhagie masculine. *La prophylaxie antivenérienne*.

MILIAN : Rapport sur la chimiothérapie de la blennorrhagie. *La prophylaxie antivenérienne*, mai 1939.

MARTIN et DELAUNNAY : *Gazette de Nantes*, avril 1938.

Nous allons donc reprendre la classification proposée par M. Tzanek pour les accidents dus aux novarsénobenzols, et considérer l'avantage qu'on peut en tirer pour une conception d'ensemble des accidents par les sulfamides et cela tant au point de vue thérapeutique que du point de vue pratique.

Pour nous, à part les manifestations biotropiques, les accidents déterminés par les sulfamides peuvent être divisés en deux groupes.

1) D'abord nous nous trouvons en présence de manifestations propres à la substance des sulfamides. Ce sont des complications identiques et inévitables pour une dose donnée, sensiblement les mêmes, dépendant de la nature chimique du produit. .

La prédominance d'apparition des symptômes avec certains produits démontre qu'ils font partie des manifestations toxiques. C'est ainsi, pour citer un exemple, que nous avons vu que les produits sulfonés, comme le 1399 F, produisent une cyanose extrêmement fréquente, tandis qu'elle est rare ou exceptionnelle avec les autres produits.

Seules la *cyanose* et les *polynévrites* répondent à cette définition et semblent devoir rentrer dans ce cadre.

L'intérêt de ces manifestations toxiques est de tout premier ordre. Ce sont elles qui indiquent la dose maximum journalière ou totale, qu'on ne saurait dépasser sans danger. Ces accidents toxiques sont loin d'être les plus graves. Ils peuvent être facilement évités. Il suffit de déterminer la dose optimum et de se tenir en deçà.

Tous les autres accidents de la sulfamido-thérapie sont individuels, c'est-à-dire différents avec les sujets, capables d'apparaître pour des doses minimales chez les uns

et faisant défaut chez les autres, malgré les doses massives. Ce sont des accidents d'intolérance (Tzanck).

2) *Les accidents d'intolérance* peuvent se diviser d'après leur date d'apparition en trois groupes qui semblent correspondre chacun à un mécanisme physio-pathologique différent et comporter également des déductions prophylactiques distinctes :

1) *Les accidents immédiats* se produisent dès la prise d'emblée ou dès l'injection. Ils sont représentés dans la chimiothérapie sulfamidique par des petites manifestations générales d'ordre probablement humoral sans gravité, comme par exemple l'urticaire.

2) Les accidents du *type tardif* constituent des véritables intolérances tissulaires qui peuvent intéresser un organe ou un tissu, comme par exemple les erythrodermies, ou les agranulocytoses.

3) Restent enfin les accidents du *syndrome secondaire*. (Tzanck) de la chimiothérapie sulfamidique, classe la plus intéressante de toutes qui ne se manifeste ni d'emblée ni tardivement, mais à un moment bien déterminé de la médication après une véritable incubation.

Avec les traitements classiques progressifs ces accidents s'observent vers le dixième jour.

Ils peuvent se déplacer sous l'influence des traitements intenses d'emblée, vers le septième, sixième ou même cinquième jour.

Ces accidents apparaissent à la façon d'une véritable maladie générale. Ils sont constitués par les rashes les plus divers, de la fièvre, des arthralgies, un état saburral avec troubles digestifs, parfois des phénomènes d'hépatonéphrite, des troubles de la coagulation, de phéno-

mènes méningés. Les phénomènes d'apoplexie séreuse semblent devoir faire partie de ce groupe.

Tous ces accidents semblent être d'ordre vaso-moteur. Ils rappellent singulièrement le *syndrome secondaire des maladies infectieuses décrit par Hutinel*.

Le plus souvent ces accidents sont bénins. Cependant dans ce groupe s'inscrivent aussi quelquefois des accidents graves. Les lésions dans les cas mortels sont celles que l'expérimentation récente du sympathique (Reuilly) a permis de reproduire.

Notons aussi qu'il peut s'agir d'une intolérance congénitale ou d'une intolérance acquise. La connaissance de cette dernière explique pourquoi certains malades « sensibilisés » qui avaient très bien supportés une première série, présentent des accidents lorsque l'on continue le traitement, après un arrêt préalable, des sulfamides.

CHAPITRE VI

PROPHYLAXIE DES ACCIDENTS

Tous nos efforts doivent actuellement porter sur la prévention des accidents qu'ils soient dus à la toxicité ou à l'intolérance.

Les *accidents toxiques* rarement très dangereux, leur fréquence étant en relation avec la hauteur des doses thérapeutiques et avec la substance chimique, comme nous l'avons vu pour la cyanose, sont de ce fait faciles à éviter.

En cas d'intolérance par les sulfamides, il y a lieu de tirer parti de la prophylaxie de l'intolérance au novarsénobenzol. Il n'est pas démontré, en effet, que les doses faibles ne puissent pas plus facilement que les doses fortes déterminer de « sensibilisation ». On peut voir survenir des accidents graves, comme l'agranulocytose avec des doses faibles (22 gr. dans le cas de Tzanck).

Quant au « *syndrome secondaire* » (Tzanck), il ne nous semble pas plus évitable pour les sulfamides qu'en ce qui concerne l'arsénothérapie.

Inversement il est possible que, contrairement à la sensibilisation proprement dite au cours de l'arsénothé-

rapie, ces accidents n'interdisent pas expressément l'inter-
ruption du traitement.

Contre-indications

Les contre-indications à la thérapeutique par les sulfa-
mides se déduisent des accidents observés, ce sont sur-
tout :

1) Le mauvais état des viscères, en particulier du
foie, des reins, les anémies, les troubles de la crase san-
guine.

2) Par ailleurs, les chimiothérapies ne doivent pas
être associées ; il faut éviter l'arsenic et les sels d'or.

3) Il faut éviter les purgatifs salins, la stase intesti-
nale doit être combattue par les laxatifs huileux (huile
de paraffine). Eviter l'excès des féculents ou d'œufs et
veiller au bon transit intestinal des fermentations, et la
production de H_2S .

Correctifs. — Pour éviter certains accidents, la cya-
nose surtout, divers correctifs ont été proposés : on a es-
sayé, en association avec le traitement, le bicarbonate de
soude à la dose de 0 gr. 50 à 1 gr., le fer, les extraits
hépatiques, l'acide ascorbique, l'adrénaline et l'éphé-
drine.

Toutes ces substances n'ont pas donné des résultats
d'une valeur certaine.

CONCLUSIONS

1) L'introduction en thérapeutique des dérivés organo-soufrés, actuellement utilisés sur une très grande échelle, a attiré l'attention sur une série d'accidents, relativement rares, il est vrai, mais qui peuvent comporter dans certains cas la plus grande gravité.

2) Parmi ces complications, les unes se retrouvent identiques, quelle que soit la substance organo-soufrée utilisée, les autres semblent particuliers à certaines des espèces chimiques. La plupart sont calqués sur les complications anciennement connus en chimiothérapie.

3) Une analyse pathogénique de ces accidents était absolument indispensable pour distinguer les manifestations vraiment toxiques, qui peuvent être évitées parce qu'elles dépendent de la dose utilisée, des manifestations d'intolérance individuelle.

4) Par ordre de fréquence, ce sont les manifestations toxiques qui prédominent (cyanoses). Parmi les manifestations d'intolérance la grande majorité sont bénignes. Les manifestations d'intolérance graves sont très rares.

Les intolérances peuvent être divisées en trois groupes (Tzanck).

a) Intolérances survenant d'emblée, fréquentes et bénignes ;

b) Intolérances secondaires, d'ordre vaso-moteur très fréquentes, généralement bénignes, mais difficiles à éviter ;

c) Intolérances tardives, véritables intolérances tissulaires, rares mais graves.

Vu: *Le Président de Thèse*,
P. ABRAMI.

Vu: *Le Doyen*,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BORST. — *The Lancet*, 26 juin 1937.
- BUCY. — *J. A. M. A.*, 25 septembre 1937, p. 1.007.
- CORDONNIER V. — *Bull. de la Soc. de Derm. et Syph.*, n° 8, novembre 1938.
- DOMAGK. — *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1935, n° 61.
- DOUKAN. — *Concours médical*, 19 juin 1938.
- DUREL P., P. FERNET, DUBOST et PELLERAT. — *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, n° 8, novembre 1938.
- L. J. FRANK. — *J. A. M. A.*, 25 septembre 1937.
- HARVIER et PERRAULT. — *Paris-Médical*, 11 septembre 1937.
- LEVADITI et VAISMAN. — *Presse médicale*, n° 78, 1937.
- LEVADITI, VAISMAN et GIRARD. — *Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, 1937.
- MINVILLE et ARCHINARD. — *J. A. M. A.*, juillet 1937, n° 1.
- MILIAN. — *Revue Franç. de Derm. et Vener.*, mai 1939.
- PALAZZOLI et BOVET. — *Presse méd.*, 1938, n° 6.
— — — *Paris-Médical*, n° 1938.
- RAVINA. — *Presse méd.*, mars 1938.
- MARTIN, DELAUNAY. — *Gazette de Nantes*, avril 1938.
- SCHACHTER. — *Gazette des Hôp.*, décembre 1938.
- TREFOUEL, NITTI, BOVET. — *Compte rendu Soc. Biol.*, nov. 1935.
— — — — *Presse méd.*, juin 1937.

TZANCK A. — *Immunité, Intolérance, Biophylaxie*, 1932. (Masson, éditeur.)

TZANCK, ARNOUS et PAILLAS. — *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, mars, 1939.

DUMAREST, LEBEUF et MOLARD. — *Journal de chirurgie et de médecine pratiques*, 1931.

